



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

REGORAFENIB - STIVARGA®

Indicazione in esame:

è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumori stromali gastrointestinali (gastrointestinal stromal tumors, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento con precedente con imatinib e sunitinib.

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 18

data di redazione: novembre 2015

Documento approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta, membri (votanti)

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GIGLI Vincenzo, Rappresentante FederAnziani
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
NARNE Elena - Direzione Medica - Azienda Ospedaliera Padova
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico Regionale - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaci – Protesica – Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaci –Protesica – Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	STIVARGA®
Principio Attivo	Regorafenib
Ditta Produttrice	Bayer S.p.A.
ATC	L01XE21
Formulazione	Compresse rivestite
Dosaggio	40 mg
Categoria Terapeutica	Inibitori della protein-chinasi
Indicazioni oggetto di valutazione	Regorafenib è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da tumori stromali gastrointestinali (gastrointestinal stromal tumors, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento con precedente con imatinib e sunitinib
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A-PHT
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, internista (RNRL).
Prezzo SSR	84 cpr 40 mg = € 1.985,50*
Registro AIFA	No

*Gazzetta n. 180 del 5 agosto 2015 (Determina n. 1016 del 24 luglio 2015), *Prezzo massimo di cessione ospedaliera, IVA 10% esclusa.*

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

E' raccomandato l'utilizzo di regorafenib per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumori stromali gastrointestinali (gastrointestinal stromal tumors, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento con precedente con imatinib e sunitinib?

Raccomandazione: **MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: assenti o disponibili ma insoddisfacenti

costo rispetto alle alternative: -

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30 e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (14 votanti presenti): 14 Moderatamente raccomandato.

Commento: I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono tumori rari appartenenti alla famiglia dei "sarcomi dei tessuti molli e dei visceri". Le terapie standard del GIST metastatico e/o inoperabile, sono gli inibitori multichinasici orali, imatinib in prima linea e sunitinib in seconda linea.

Regorafenib è un inibitore multichinasico orale e rappresenta la prima alternativa terapeutica di terza linea.

L'efficacia di questo farmaco è stata dimostrata in uno studio di fase III, randomizzato, controllato vs placebo, (studio GRID), condotto in doppio cieco in 199 pazienti con GIST metastatico e/o non resecabile in progressione dopo almeno due linee di trattamento, che avessero incluso imatinib e sunitinib. Regorafenib ha aumentato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza libera da progressione mediana (endpoint primario) di 3.9 mesi rispetto a placebo (4.8 vs 0.9 mesi, HR 0.27 p <0.0001). Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza tra i due bracci di trattamento dello studio.

L'incidenza di eventi avversi correlati al farmaco riportata nello studio GRID è stata pari a 98% con regorafenib vs 58% con placebo; l'incidenza di eventi avversi seri è stata pari a 29% vs 21% e quella di interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata pari a 6% vs 8%. Regorafenib ha mostrato un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello degli inibitori multichinasici in genere. I più comuni eventi avversi correlati al farmaco di grado ≥ 3 sono stati: ipertensione, sindrome mano-piede, e diarrea.

La qualità delle evidenze è stata ritenuta dal Panel di grado moderato. La scelta di consentire il *cross-over* dei pazienti del braccio di controllo al trattamento con regorafenib, dopo progressione, può aver alterato la stima della differenza di sopravvivenza tra i due bracci. Per quanto riguarda la trasferibilità, deve essere segnalato che lo studio registrativo aveva escluso i soggetti con ECOG PS ≥ 2 , con comorbidità cardiovascolari importanti e con insufficienza renale grave. Il limitato follow-up non ha permesso di stilare un profilo completo della sicurezza del farmaco a lungo termine.

Il Panel sottolinea l'importanza che le scelte diagnostico-terapeutiche vengano effettuate nell'ambito di una valutazione multidisciplinare da parte di un gruppo di esperti dedicato alla patologia, in virtù della complessità e della rarità della stessa, in linea con quanto viene espressamente raccomandato dal documento del PDTA regionale relativo ai Sarcomi.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono tumori rari appartenenti alla famiglia dei “sarcomi dei tessuti molli e dei visceri”. Rappresentano circa il 10-15% dei sarcomi e meno dell’1% dell’insieme dei tumori del tratto gastrointestinale. La sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica non trattata è di circa 1-2 anni^{1,2}.

Il trattamento standard del GIST metastatico e/o non resecabile prevede l’utilizzo di inibitori multichinasici: imatinib in prima linea, che ha portato la sopravvivenza mediana dei pazienti ad almeno 5 anni^{2,3} e sunitinib in seconda linea^{2,3}, che ha portato la sopravvivenza dei pazienti a circa 15 mesi⁴. Per i pazienti con tumore in progressione dopo la seconda linea di trattamento, non esisteva un’alternativa terapeutica standard, fino all’introduzione di regorafenib. Una delle possibili opzioni considerata in terza linea, oltre all’inclusione in studi clinici o all’uso di cure palliative, era il *rechallenge* con un farmaco al quale il paziente fosse già stato esposto, come ad esempio imatinib, valutato nello studio RIGHT [*rechallenge* con imatinib vs placebo: sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 1.8 mesi vs 0.9 mesi, HR=0.46, p=0.005⁵]. Tuttavia, il beneficio di questa opzione terapeutica è considerato marginale⁶.

Regorafenib è un agente di disattivazione tumorale per uso orale che blocca diverse protein-chinasi, comprese le chinasi coinvolte nell’angiogenesi tumorale (VEGFR1, -2, -3, TIE2), nell’oncogenesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) e nel microambiente tumorale (PDGFR, FGFR)⁶. Nei pazienti con GIST, regorafenib si è mostrato attivo in presenza di KIT e/o PDGFRA sia wild-tipe, sia mutati⁷.

La dose raccomandata di regorafenib è di 160 mg (4 compresse da 40 mg) da assumersi una volta al giorno per tre settimane, seguite da una settimana senza terapia. Questo periodo di quattro settimane è considerato un ciclo di trattamento. La terapia con regorafenib deve proseguire fino a che si osservi un beneficio o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile⁸.

L’**efficacia** di regorafenib è stata dimostrata in uno studio randomizzato e controllato (RCT) di fase III (studio GRID), controllato con placebo, condotto in doppio cieco in pazienti con GIST metastatico e/o non resecabile in progressione dopo almeno due linee di trattamento (inclusi necessariamente imatinib e sunitinib). I pazienti reclutati nello studio clinico dovevano avere inoltre un’età ≥ 18 anni, ECOG performance status (PS) 0-1ⁱ, adeguata funzionalità epatica, midollare e renale (clearance creatinina ≥ 30 mL/min/1,73 m²). Erano invece esclusi i pazienti che avevano insufficienza renale grave (necessità dialisi/emodialisi), comorbidità cardiovascolari, evidenza o storia di diatesi emorragica e presenza di metastasi cerebrali o tumori meningoidi⁹.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere regorafenib (160 mg/die per tre settimane, in cicli da quattro settimane) o placebo, entrambi in aggiunta alla miglior terapia di supporto (BSC). Il trattamento è proseguito fino a progressione, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso. In seguito a progressione, il cieco veniva aperto e ai pazienti in trattamento con placebo veniva data la possibilità di *cross-over* a regorafenib (fase in aperto). La randomizzazione è stata stratificata per linea di trattamento (terza linea vs oltre) e per origine geografica (Asia vs resto del mondo)⁹.

L’endpoint primario dello studio era la PFS, misurata nella popolazione intention to treat (ITT), secondo i criteri RECIST 1.1 modificati al fine di valutare la progressione considerando non solamente il criterio dimensionale, ma anche quello densitometrico alla TAC. La valutazione radiologica per l’analisi primaria era centralizzata e in cieco. I principali endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS), il tempo alla progressione (TTP), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta^{9,6}.

Sono stati arruolati 199 pazienti (età mediana circa 60 anni), che nel 43% dei casi avevano ricevuto tre o più precedenti linee di trattamento.

Al raggiungimento di 144 eventi pianificati per l’analisi finale di PFS, regorafenib ha dimostrato di migliorare in modo statisticamente significativo la PFS mediana di 3.9 mesi rispetto a placebo (4.8 vs 0.9 mesi, HR 0.27 p<0.0001, analisi ITT), prolungando il tempo mediano alla progressione (165 vs 28 giorni, corrispondenteⁱⁱ a 5,4 vs 0,9 mesi; HR 0.25, p<0.000001) Il tasso di risposta obiettiva è stato pari a 4.5% nel

ⁱ Il punteggio della scala dell’Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 e 5, in cui 0 indica che il paziente è attivo; 1 che non è in grado di svolgere attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria; 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività; punteggi superiori indicano gradi di disabilità crescenti.

ⁱⁱ Il dato originale, espresso in giorni, è stato convertito in mesi dividendo per 30,4.

braccio regorafenib vs 1.5% nel braccio placebo (si sono ottenute solo risposte parziali) e la durata mediana della risposta è stata di 99 vs 30 giorni (corrispondenteⁱⁱ a 3.3 vs 1 mese).

Allo stesso tempo, è stata condotta un'analisi ad interim pre-pianificata di OS, alla quale l'OS mediana non era stata raggiunta in alcun gruppo di trattamento e non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa di sopravvivenza tra i due bracci (HR 0.77; p= 0.199). È da evidenziare che circa l'85% dei pazienti nel braccio placebo, in seguito a progressione, hanno beneficiato del trattamento con regorafenib: questo può aver alterato la stima della reale differenza di OS tra i due gruppi di trattamento. Dopo due anni dall'analisi primaria, la OS mediana è stata di 17.4 mesi in entrambi i gruppi di pazienti (HR 0.85; p= 0.180)^{9,6}.

Il trattamento con regorafenib è stato associato a un deterioramento medio della qualità della vita (valutata con la scala EORTC QLQ-C30ⁱ) rispetto al basale di entità simile a quello rilevato tra i pazienti trattati con placebo. Regorafenib è stato associato ad un deterioramento abbastanza rilevante delle funzioni di ruolo (capacità del paziente di condurre attività lavorativa)^{9,6}.

Tollerabilità: Durante il periodo in doppio cieco dello studio GRID, si sono verificati eventi avversi correlati al farmaco di qualsiasi grado nel 98% dei pazienti trattati con regorafenib e nel 58% dei pazienti trattati con placebo. I principali eventi avversi correlati al farmaco insorti con incidenza maggiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo sono stati rispettivamente: reazione mano-piede (56% vs 14%), ipertensione (49% vs 17%), diarrea (40% vs 5%), fatigue (39% vs 27%), mucosite orale (38% vs 8%), alopecia (24% vs 2%), raucedine (22% vs 5%), anoressia (21% vs 8%), rash maculopapulare (18% vs 3%), nausea (16% vs 9%), costipazione (15% vs 6%), mialgia (14% vs 9%) e alterazione della voce (11% vs 3%). I più comuni eventi avversi correlati al farmaco di grado ≥ 3 sono stati: ipertensione (23% vs 3%), sindrome mano-piede (20% vs 0), e diarrea (5% vs 0). Gli eventi avversi seri hanno avuto una frequenza pari a 29% vs 21%. L'incidenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata pari a 6% vs 8%⁹.

Non sono stati rilevati particolari problemi in termini di tossicità cardiaca. Nell'EPAR di EMA è stata segnalata un'incidenza di aritmia cardiaca leggermente maggiore con regorafenib rispetto a placebo, senza un significativo effetto sul tratto QTc (dati non presentati). Per tutti gli eventi cardiaci, ne è stata riscontrata una maggior frequenza tra i pazienti con fattori di rischio basali⁶.

Complessivamente, EMA rileva che regorafenib ha mostrato un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello degli inibitori multichinasi in genere, anche se definisce troppo breve il periodo di follow-up di riferimento per stilare un profilo completo⁶.

La **qualità delle evidenze** è stata ritenuta complessivamente moderata: l'efficacia di regorafenib nell'indicazione in oggetto è stata dimostrata in un unico RCT di fase III vs placebo, condotto in doppio cieco. Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate nei due gruppi ad eccezione dei pazienti che all'inclusione risultavano essere stati trattati in precedenza con imatinib per 18 mesi o oltre, che preponderavano nel braccio placebo (83% con placebo vs 67% con regorafenib). L'endpoint primario era un endpoint surrogato, la PFS, e correttamente l'analisi primaria è stata effettuata secondo la valutazione radiologica degli esiti centralizzata e in cieco. EMA sottolinea che il risultato in termini di PFS è da considerarsi clinicamente rilevante, in quanto confermato da diverse analisi di sensibilità (i cui risultati sono in linea con l'analisi primaria) e in considerazione dell'assenza di alternative terapeutiche efficaci⁶.

Si segnala inoltre che la scelta di consentire il *cross-over* dei pazienti del braccio di controllo al trattamento con regorafenib può aver alterato la stima della differenza di OS tra i bracci di trattamento.

La scelta del placebo come comparatore, in aggiunta alla BSC, è giustificata dall'assenza di un trattamento attivo specifico per l'indicazione in questione. EMA evidenzia infatti che, sebbene sia noto come la soppressione chinasi continua possa rallentare la progressione del tumore, il beneficio derivante dal rechallenge con un farmaco a cui il paziente sia già stato esposto, come imatinib, è limitato e incerto⁶.

Si segnalano problemi di trasferibilità dei risultati relativamente ai pazienti con ECOG PS ≥ 2 , in quanto nello studio registrativo sono stati arruolati solo pazienti con ECOG PS 0-1. Inoltre erano stati esclusi pazienti con comorbidità cardiovascolari importanti e con insufficienza renale grave. Il limitato follow-up non permette di stilare un profilo di sicurezza completo⁹.

Costi: il costo del trattamento con regorafenib è stato calcolato considerando il numero medio di cicli completati dai pazienti nel corso dello studio GRID⁶ (5,5 cicli da 28 giorni, corrispondenti a circa cinque mesi di trattamento) e è risultato pari a circa € 11.000 (Tabella 1).

ⁱ L'EORTC QLQ-C30 è un questionario autogestito composto da una serie di sottoscale che valutano lo stato funzionale del paziente (dimensione fisica, di ruolo, cognitiva, emotiva e sociale), i sintomi e lo stato di salute globale percepita dal paziente.

La ditta non ha contrattato con AIFA alcun meccanismo di condivisione del rischio.

Sulla base della curva di PFS dello studio registrativo (PFS mediana 4,8 mesi)⁹, circa il 30% dei pazienti è andato in progressione entro due mesi.

Tabella 1. Costo di regorafenib in pazienti adulti affetti da tumori stromali gastrointestinali non reseccabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento con precedente con imatinib e sunitinib

Farmaco	Schedula	Costo/ciclo	Numero medio di cicli completati	Costo medio Totale*
Regorafenib	160 mg/die per tre settimane, cicli da 28 giorni	€ 1.985,5*	5,5 cicli ^o	€ 10.920

*Costo calcolato sulla base del prezzo massimo di cessione ospedaliera, IVA 10% esclusa. La schedula prevede l'utilizzo di una confezione per ogni ciclo completato. ^oDato contenuto nell'EPAR di EMA

BIBLIOGRAFIA

¹ AIOM. SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST Informazioni per i pazienti 27/05/2014

² AIOM. Linee guida SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST. Edizione 2014

³ ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Annals of Oncology 2014,25(Supplement 3): iii21–iii26

⁴ FDA medical review on Regorafenib for GIST. Reference ID: 3254668. 01/02/2013

⁵ Kang et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1175–82.

⁶ EPAR Stivarga-H-C-2573-II-0001

⁷ George S et al. Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GI Stromal Tumor After Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 2012, 30:2401-2407.

⁸ Regorafenib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

⁹ Demetri D et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013,381:295-302